

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-236064

(43)Date of publication of application : 20.09.1989

(51)Int.Cl.

A61M 1/34
A61K 35/14
B01D 39/16

(21)Application number : 63-060632

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 16.03.1988

(72)Inventor : KURODA TORU
NISHIMURA TAKAO

(54) WHITE BLOOD CELL CAPTURING FILTER

(57)Abstract:

PURPOSE: To efficiently remove white blood cells and microagglutinated matter in a short period of time without clogging the filter regardless of the preservative condition of concentrated red blood cells, by specifying the product of the average fiber diameter and average interfiber spacing of white blood cell capturing filter media to a specific range.

CONSTITUTION: At least 3 kinds are required for the filter media consisting of fibrous materials. One filter medium A satisfies the mathematical expression $7 \geq XY$ when the average fiber diameter is designated as $X(\mu m)$ and the average interfiber spacing is expressed by equation (1) as $Y(\mu m)$. The filter medium A corresponds to the filter consisting of extremely fine fibers and is capable of efficiently capturing the white blood cells in the concentrated red blood cells, particularly the entire part of the white blood cells including lymphocytes which are considered to be difficult to capture. The 2nd filter medium B satisfies the mathematic expression $50 \geq XY > 7$ and is the filter for capturing the relatively small microagglutinated matter slightly larger than the white blood cells. The final filter medium C satisfies the mathematical expression $XY > 50$. This filter medium C is the filter which is further larger in the average fiber diameter and/or the average interfiber spacing than the filter medium B and captures such larger microagglutinated matter which clogs the filter medium B.

式(1) $Y = \left(\frac{1}{\frac{\pi}{4} \cdot \frac{X^2}{S} - 1} \right) \cdot \frac{1}{S}$ (1)

ここで、Yは平均繊維間隔(μm)、Xは平均繊維直径(μm)、Sは繊維断面積(μm²)である。

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-236064

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月20日

A 61 M 1/34

3 1 3

7819-4C

A 61 K 35/14

C-8213-4C

B 01 D 39/16

E-6703-4D 審査請求 未請求 請求項の数 2 (全12頁)

⑮ 発明の名称 白血球捕捉フィルター

⑯ 特 願 昭63-60632

⑰ 出 願 昭63(1988)3月16日

⑱ 発 明 者 黒 田 徹

大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内

⑲ 発 明 者 西 村 隆 雄

大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内

⑳ 出 願 人 旭メデイカル株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

㉑ 代 理 人 弁理士 佐々木 俊哲

明 細 書

1 発明の名称

白血球捕捉フィルター

2. 特許請求の範囲

(1) 繊維状物質から成る濾材を、少なくとも1つの血液導入口および少なくとも1つの血液導出口を持つ少なくとも1つの容器に充填して成る白血球分離フィルターであって、繊維状物質の平均繊維直径をX(μm)、下式(1)で定義される平均繊維間隔をY(μm)とすると、少なくとも3種類の濾材A、B、Cを持ち、濾材Aは $7 \geq XY$ 、濾材Bは $50 \geq XY > 7$ 、濾材Cは $XY > 50$ を満たすものであり、更に、濾材が血液導入口から血液導出口に向かってC、B、Aの順で配置されている事を特徴とする濃厚赤血球用白血球捕捉フィルター。

$$Y = X \left(\sqrt{\frac{\pi}{2\sqrt{3}}} \cdot \sqrt{\frac{\rho}{D} - 1} \right) \quad (1)$$

ここでYは平均繊維間隔(μm)、Xは平均繊維直径(μm)、ρは繊維状物質の密度(g/cm³)、Dは濾材の嵩密度(g/cm³)、πは円周率である。

(2) 少なくとも4種類の濾材A、B、D、Eを持ち、濾材Aは $7 \geq XY$ 、濾材Bは $50 \geq XY > 7$ 、濾材Dは $1100 \geq XY > 50$ 、濾材Eは $XY > 1100$ を満たすものであり、更に、濾材が血液導入口から血液導出口に向かってE、D、B、Aの順に配置されている請求項1記載の濃厚赤血球用白血球捕捉フィルター。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、血液、体液等から得られる濃厚赤血球から白血球、微小凝集物を選択的に捕捉する為のフィルターに関するものである。

更に詳しく述べると、血液、骨髓液、リンパ液などの血球を含む体液に何らかの処理を加えて得た濃厚赤血球、例えば、クエン酸塩-磷酸塩-ブ

ドウ糖(citrate-phosphate-dextrose以下CPDと略す)で抗凝固した全血を遠心し、上清の血漿を除去した濃厚赤血球、該濃厚赤血球にアデニン、マンニトール、ソルビトール、グアノシン、生理食塩液等を加えた濃厚赤血球浮遊液等から白血球、微小凝集物を選択的に捕捉する為のフィルターに関するものである。

近年、血液学、免疫学等の医学の進歩により、赤血球、血小板、血漿等を全血から分離し、各種疾患の治療の為に輸血するという成分輸血が普及して来た。この様な血液成分輸血は従来の全血輸血に比べ、不必要なものは除去して必要な成分のみを患者に輸血できること、血液を有効に利用できること等の利点を有しており、各地の病院で治療に用いられている。しかしながら全血輸血にせよ、成分輸血にせよ、輸血用血液中に混在する他の血液成分、特に白血球や微小凝集物は輸血される患者に対し好ましくない輸血副作用を起こす事が知られている。すなわち、白血球表面には白血

球抗原が存在し、この抗原は人によって多種多様であり、白血球抗原が完全に一致している人は非常に少ない。その為、他人の白血球を輸注された患者の体内には、抗白血球抗体が産生される。その結果、頻回に輸血される患者の場合、輸血された他人の白血球と患者血液中の抗白血球抗体とが抗原抗体反応を起こし、これが原因で輸血副作用であるじん麻疹、発熱等が起こる。また、微小凝集物は、血小板や白血球の凝集体であるが、輸血血液中にこの微小凝集物が存在すると、輸血された患者の微小血管にこの微小凝集物が詰まり、塞栓を起こす。従って、輸血する血液成分中に存在する白血球および微小凝集物は除去してやる事が望ましい。また、血小板表面にも白血球抗原は存在しているので、血小板輸血の場合以外は血小板も除去してやる方が好ましい。

(従来の技術)

輸血血液から白血球、微小凝集物を除去する事ができる従来の技術には、①凍害保護液を加えて

3

血液を凍結した後、凍害保護液を洗浄により除去する方法。②全血を遠心分離し、バッフィーコートおよび/または血漿を除去する方法。③濾過により、微小凝集物を除去する方法。④濾過により、微小凝集物と白血球を除去する方法がある。

①の方法は、CPDを抗凝固剤として全血を採血した後、濃厚赤血球にし、これに凍害保護液を加え、凍結する。これを解凍した後、凍害保護液を洗浄により除去して赤血球浮遊液にする方法である。この方法は混入して来る白血球が非常に少なく、良い方法であるが多大な手間と高価な装置を必要とする為、一般的にはあまり普及しておらず特殊な用途に限定される。

②の方法は、CPD加血液を遠心分離し、バッフィーコートや血漿を除去し、数回デカンテーションにより洗浄する方法である。この方法では白血球除去率をあまり高くできない為、輸血した時の免疫反応を完全に抑える事はできない。また、手間もかかる方法である。

③の方法は、繊維塊や網を用いたフィルターに

5

4

より血液から微小凝集物を除去する方法である。この方法では基本的には凝集していない白血球を除去することができないので、白血球による輸血副作用を防止する事はできない。

④の方法は、極細繊維を用いたフィルターにより血液を濾過し、血液中の微小凝集物と白血球および血小板の大部分を除去する方法である。この方法は、白血球、微小凝集物、更には血小板も効率良く捕捉でき、操作も簡単な為、近年広く一般に普及し始めている技術である。唯一の欠点は、血液の保存状態により、血液中に発生するマイクロアグリゲートの大きさと量の分布が非常にまちまちであり、特に濃厚赤血球の場合は粘度も大きく、マイクロアグリゲートの量も多い為、フィルターが目詰まりを起こし易いという点である。これを防止する為に極細繊維から成るメインフィルターとは別に、目の粗いフィルターを設け、大きな凝集物を除去する事により目詰まりを防止しようとする試みが成されているが、未だ、全ての保存状態の血液に対応できる程技術的に完成されて

6

いない。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、上記④の方法、すなわち、極細繊維を用いたフィルターの問題点に着目し、血液、特に濃厚赤血球から白血球、微小凝集物を除去するに当り、濃厚赤血球の保存状態によらず、フィルターの目詰まりが起こらないフィルターを提供する事にあり、短時間のうちに効率良く白血球、微小凝集物を除去できるフィルターを提供する事にある。

(問題点を解決する為の手段)

本発明者らは、上記問題点を解決し、血液、特に、濃厚赤血球を短時間のうちに濾過でき、血液から効率良く白血球、微小凝集物を除去できるフィルターを提供する事を目的に鋭意研究した。その結果、極細繊維から成る白血球捕捉用濾材 A、すなわち平均繊維直径を $X(\mu m)$ 、平均繊維間隔を $Y(\mu m)$ とするとき、 $7 \geq XY$ を満

7

$Y > 7$ 、濾材 C は $XY > 50$ を満たすものであり、更に、濾材が血液導入口から血液導出口に向かって C、B、A の順で配置されている事の特徴とする濃厚赤血球用白血球捕捉フィルター。

$$Y = X \left(\sqrt{\frac{\pi}{2\sqrt{3}}} \cdot \sqrt{\frac{\rho}{D}} - 1 \right) \quad (1)$$

ここで Y は平均繊維間隔 (μm)、 X は平均繊維直径 (μm)、 ρ は繊維状物質の密度 (g/cm^3)、 D は濾材の嵩密度 (g/cm^3)、 π は円周率である。

本発明で言う繊維状物質とは、繊維状物質の平均直径に対して繊維状物質の長さが十分に長いものを言う。材質は合成繊維、半合成繊維、天然繊維、再生繊維、金属繊維、鉱物繊維等繊維状の形態を保てるものであれば全て用いる事ができるが、直径や長さをコントロールし易いポリエステル、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリアクロニトリル、セルロースアセテート等の合成繊維が好ましく用いられる。合成繊維の中では、ポリエステル、ポリプロピレン等が極細繊維を作り易

9

足する濾材 A と、これより少しだけ平均繊維直径および/または平均繊維間隔が大きい濾材 B、すなわち $50 \geq XY > 7$ を満足する濾材 B、および濾材 B よりも更に平均繊維直径および/または平均繊維間隔が大きい濾材 C、すなわち $XY > 50$ を満足する濾材 C を組み合わせる事によりどのような保存状態の濃厚赤血球を用いても、すなわち、血液中に発生した微小凝集物の大きさや分布によらず、常に安定した濾過速度が得られ、しかも、ポンプを使わなくても、重力濾過法により、驚くべき程速い濾過速度が得られる事を見出し、本発明を得るに至った。

すなわち本発明は、繊維状物質から成る濾材を、少なくとも 1 つの血液導入口および少なくとも 1 つの血液導出口を持つ少なくとも 1 つの容器に充填して成る白血球分離フィルターであって、繊維状物質の平均繊維直径を $X(\mu m)$ 、下式 (1) で定義される平均繊維間隔を $Y(\mu m)$ とするとき、少なくとも 3 種類の濾材 A、B、C を持ち、濾材 A は $7 \geq XY$ 、濾材 B は $50 \geq X$

8

い。本発明で言う濾材とは繊維状物質の綿状集合体、不織布状集合体、織布状集合体、網状構造物等を言うが、中でも不織布は、取り扱い性、濃厚赤血球の流れの均一性、処理速度、白血球、微小凝集物捕捉性能等で優れており、好んで用いられる。本発明で言う容器は、血液が漏れ出ない構造で、血液を導入する為の血液導入口と、血液を排出する為の血液導出口を持ち、血液導入口から導入された濃厚赤血球が濾材を通して血液導出口に導かれる様な構造になっていれば、構造や材質は問わない。また、必ずしも 1 つの容器である必要は無く、いくつかの容器に濾材が分散されて収納されていても良い。本発明で言う繊維状物質の平均繊維直径とは、繊維の長さ方向に直角な断面の断面積を同じ面積の真円に換算した時の直径を言い、直径に分布がある場合には、その算術平均を言う。平均繊維間隔は、同じ直径の繊維状物質が繊維の長さ方向に揃えられて容器に充填され、全てのとなり合った繊維同志の間の距離が同一であると仮定したモデルにおける、ある繊維ととな

10

り合った繊維との間の距離であり、下式(1)で定義される。

$$Y = X \left(\sqrt{\frac{\pi}{2\sqrt{3}}} \cdot \sqrt{\frac{\rho}{D}} - 1 \right) \quad (1)$$

ここでYは平均繊維間隔(μm)、Xは平均繊維直径(μm)、 ρ は繊維状物質の密度(g/cm^3)、Dは濾材の嵩密度(g/cm^3)、 π は円周率である。

本発明において繊維状物質から成る濾材は、少なくとも3種類必要である。1つの濾材Aは、平均繊維直径をX(μm)、平均繊維間隔をY(μm)とした時、 $7 \geq XY$ の数式を満たすものでなければならない。この濾材Aは極細繊維から成るフィルターに相当し、濃厚赤血球中の白血球、特に捕捉するのが難しいとされるリンパ球をも含む白血球全体を効率良く捕捉できるフィルターである。

2番目の濾材Bは、 $50 \geq XY > 7$ の数式を満たすものでなければならない。この濾材Bは、濾材Aに比べ僅かに平均繊維直径および/または平

1 1

濃厚赤血球中の白血球濃度は非常に高い為、この中の白血球を効率良く捕捉する為には濾材AのXYは7以下である必要がある。濾材AのXYが7より大きいと濾材Aで粘着し難いリンパ球をも含む白血球を効率良く捕捉できなくなる。また、濾材Aを濃厚赤血球中に含まれる多量のマイクロアグリゲートで目詰まりさせない為には、濾材B、Cが必ず必要であり、特に小さめのマイクロアグリゲートを除去する為の濾材Bを濾材Cと組み合わせ使用することは重要である。濾材Aは、非常に細い繊維から成るフィルターである為、微小凝集物や白血球の捕捉能力が非常に高い。しかしながらこの濾材Aは保存血液中に発生する微小凝集物により目詰まりを起こし易い為、微小凝集物を除去する為のフィルターと組み合わせる必要がある。この様な目的で従来用いられていた微小凝集物除去用のフィルターは微小凝集物除去能力が充分で無く、血液の保存状態の違いでしばしば濾材Aを目詰まりさせてしまうものであった。濾材Aと組み合わせ使用する微小凝集物除去フィ

1 3

均繊維間隔が大きいフィルターであり、白血球よりやや大きい、比較的小さめの微小凝集物を捕捉する為のフィルターである。最後の濾材Cは、 $XY > 50$ の数式を満たすものでなければならない。この濾材Cは、濾材Bに比べ、更に平均繊維直径および/または平均繊維間隔が大きいフィルターであり、濾材Bを目詰まりさせてしまう様な、大きめの微小凝集物を捕捉する為のフィルターである。

ここで、濾材AのXYの範囲は、繊維の製造のし易さ、赤血球の目詰まり防止、濃厚赤血球を通過させた時の平均繊維間隔の維持のし易さ等からみて $7 \geq xy \geq 0.3$ の範囲がより好ましい。更に好ましいのは $7 \geq XY \geq 0.5$ であり、 $7 \geq XY \geq 0.8$ が最も望ましい。また、濾材CのXYの範囲は、微小凝集物の除去性能からみて $150000 \geq XY > 50$ の範囲がより好ましい。更に好ましいのは $100000 \geq XY > 50$ であり、 $80000 \geq XY > 50$ が最も望ましい。

1 2

ルターとして従来知られていたものは、本発明で言う濾材Cに相当する濾材の組み合わせ、あるいは、単独の微小凝集物除去フィルターであった(特開昭60-203267)。この様なフィルターを濾材Aに組み合わせると、一部の血液に対しては、濾材Aの目詰まりを防止する事が可能になる。しかしながら全ての血液に対してこの様な目詰まり防止効果を発揮する事は無く、また、完全に目詰まりしてしまい血液が流れなくなる事を防止できても、血液を処理するのに要する時間はまだまだ長くかかっていた。これは、血液として濃厚赤血球、すなわち、全血を遠心し、上清の血漿を除去した赤血球濃厚液を用いる時に特に顕著であり、濃厚赤血球の保存血を使用する時には更に顕著である。すなわち、濃厚赤血球に対して特開昭60-203267に開示されたフィルターを用いた場合、フィルターが濃厚赤血球中に含まれる多量のマイクロアグリゲートにより目詰まりを起こし、濃厚赤血球を処理するのに必要な時間は、非常に長くかかった。

1 4

これに対して本発明の組み合わせ、すなわち、濾材 A に対して濾材 B および濾材 C を組み合わせたフィルターは、どのような保存状態にあった濃厚赤血球に対しても驚くべき程目詰まり防止効果が大きく、更に濃厚赤血球を処理するのに要する時間も格段に短くなる。この理由は、以下の様に考えられる。すなわち、濃厚赤血球中に多量に発生する微小凝集物は大小様々なものがあり、中には、白血球と同程度の小さいものから肉眼で観察できる程度の大きいものまで発生する。従来市販されていた微小凝集物除去用のフィルター、すなわち、本発明でいう濾材 C に相当するフィルターの組み合わせでは、大きい微小凝集物は除去できるものの白血球と同程度あるいはこれよりやや大きめの微小凝集物を完全に除去できず、これらの微小凝集物が微小凝集物除去フィルターを通過してしまい、濾材 A に送られる程度、濾材 A が目詰まりを起こす。濾材 A では、白血球は濾材 A の深さ方向に分散して捕捉され、濾材 A は、いわゆるデブスフィルターとして働く。しかしながら、微

小凝集物は粘着性が高く、また、大きさも白血球よりやや大きめのものが含まれているので、濾材 A の表面で高密度に捕捉されてしまい、結果として濾材 A が目詰まりを起こしてしまう。また、本発明で言う濾材 B に相当する微小凝集物透過フィルター単独の場合には、この微小凝集物除去フィルターが、小さい微小凝集物に対しては、いわゆるデブスフィルターとして機能し、濾材 B の深さ方向に分散して微小凝集物を捕捉する事ができるが、大きい微小凝集物は、微小凝集物除去フィルターの表面にのみ捕捉されてしまい、微小凝集物除去フィルター自身が目詰まりしてしまう。

この様な従来のフィルターに対して本発明の白血球捕捉フィルター、すなわち濾材 A、濾材 B および濾材 C の組み合わせでは、大きい微小凝集物は濾材 C の表面付近または深さ方向に分散して捕捉され、濾材 B には小さい微小凝集物と白血球しか送られない。濾材 B では、小さめの微小凝集物が濾材 B の深さ方向に分散して捕捉され、濾材 A には白血球および白血球と同程度の大きさの僅か

1 5

の微小凝集物しか送られない。その結果、濾材 A においてもこれらの白血球および白血球と同程度の大きさの微小凝集物は濾材 A の深さ方向に分散して捕捉される為、濾材 A の目詰まりは起こらない。すなわち、濾材 A においても濾材 B においても濾材 C においても白血球および微小凝集物は濾材の深さ方向に分散して捕捉される為、濾材中における血液流路が確保され、目詰まりが防止でき、血液を処理するのに要する時間も充分短くなるものと推察される。

血液中に、より沢山の微小凝集物が含まれる場合には、濾材 A、濾材 B、濾材 D および濾材 E の組み合わせがより好ましい結果を与える。

ここで平均繊維直径を $X(\mu m)$ 、平均繊維間隔を $Y(\mu m)$ とするとき、濾材 D は、 $1100 \geq XY > 50$ を満たすものであり、濾材 E は $XY > 1100$ を満たすものである。

以上述べた濾材 A、B、C、D、E は、血液導入口から血液導出口に向かって C、B、A；E、D、B、A の様に平均繊維直径および／または平

1 6

均繊維間隔が大きい方から順に配置される。濾材 A、B、C、D、E は各々 1 種類でも良いが、1 種類では無く、何種類かの濾材を組み合わせても良い。また各々の濾材の間には、スパーサーを入れても良いが無くてもかまわない。更に、濾材 A、B、C、D、E の順序を入れ替える事、すなわち E、D、E'、B、D'、A の様な順にしても E' および D' は事実上血液流路が目詰まりする事に何ら悪影響を与えないので、本発明はこの様な組み合わせも含む。また、例えば濾材 A を濾材 B の手前の血液流路の断面方向の一部分だけに入れたり、ごく薄い濾材 A を濾材 B の手前に入れたりする事は、血液流路が目詰まりする事に殆ど影響を与えないので本発明は、この様な組み合わせも含む。

以下本発明を図面を用いて更に詳しく説明する。

図は、本発明の白血球捕捉フィルターの構成の 1 例を示す断面模式図である。容器 1 は血液導入口 2 および血液導出口 3 を持ち、容器 1 内には繊

1 7

—441—

1 8

維状物質から成る濾材 A 4、濾材 B 5 および濾材 C 6 が納められており、濾材 A、B、C はその端部 7、8 において血液の横もれを防ぐ為、容器 1 により押えつけられている。

前記した様に平均繊維直径を $X(\mu m)$ 、平均繊維間隔を $Y(\mu m)$ とするとき濾材 A は $7 \geq XY$ 、濾材 B は $50 \geq XY > 7$ 、濾材 C は $XY > 50$ を満たすものである。濃厚赤血球は、血液導入口 2 から容器 1 内に導入され、先ず濾材 C 6 に導入され、ここで血液中の大きな微小凝集物が除去され、小さい微小凝集物と白血球を含む血液が濾材 B 5 に送られる。濾材 B 5 では小さい微小凝集物が除去され、微小凝集物を除去された血液が次に濾材 A 4 に送られ、ここで白血球が捕捉される。微小凝集物および白血球を除去された血液は血液導出口 3 から導出される。濾材 A 4 には微小凝集物が殆ど送られないので、この濾材 A 4 での目詰まりは無く、また、濾材 B 5 および濾材 C 6 での目詰まりも無いので、血液は短時間のうちに処理される。また、血液導出口 3 から得られる血

液中には、微小凝集物および白血球は殆ど含まれない。

(実施例)

以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。

(実施例 1 および比較例 1~3)

実施例 1 では、白血球捕捉フィルターとして、添付図面に示す構造の容器内に、表 1 に示す組成の濾材 A、B、C を血液導入口から血液導出口に向かって C、B、A の順に積層したものをを用いた。容器内での血液が実際に通過する部分の断面積は 45 cm^2 ($6.7 \text{ cm} \times 6.7 \text{ cm}$) であり、容器はアクリル・スチレン樹脂製、濾材はポリエステル不織布を用い、濾材 A としては平均繊維直径 X が $1.65 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $3.1 \mu m$ 、不織布を重ね合わせた厚さが 5.3 mm のものを使用した。濾材 A の XY は 5.1 であった。濾材 B としては平均繊維直径 X が $4 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $6.6 \mu m$ 、不織布を重ね

1 9

合わせた厚さが 2.5 mm のものを使用した。濾材 B の XY は 26.4 であった。濾材 C としては平均繊維直径 X が $25 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $40 \mu m$ 、不織布を重ね合わせた厚さが 2.5 mm のものを使用した。濾材 B の XY は 26.4 、であった。濾材 C としては、平均繊維直径 X が $25 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $40 \mu m$ 、不織布を重ね合わせた厚さが 2.5 mm のものを使用した。濾材 C の XY は 1000 であった。

比較例 1 としては、実施例 1 において濾材 C を用いなかったもの、比較例 2 としては、実施例 1 において濾材 B を用いなかったもの、比較例 3 としては A 社製の白血球除去フィルターを用いた。比較例 1、2、3 は特開昭 60-203267 に開示されたフィルターに相当する。A 社製の白血球除去フィルターの構成は、濾材 A は実施例 1 と同じ物であり、濾材 B は無く、濾材 C として 3 種類の濾材を用いている。濾材 C 1 は平均繊維直径 X が $13.8 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が 17.2

2 0

μm 、 XY が 237 、不織布を重ね合わせた厚さが 1.7 mm であり、濾材 C 2 は平均繊維直径 X が $13.7 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $24.7 \mu m$ 、 XY が 338 、不織布を重ね合わせた厚さが 1.1 mm であり、濾材 C 3 は平均繊維直径 X が $31.5 \mu m$ 、平均繊維間隔 Y が $32.4 \mu m$ 、 XY が 1021 、不織布を重ね合わせた厚さが 2.2 mm であった。これらの濾材を血液導入口から血液導出口に向かって、C 3、C 2、C 1、A の順に積層したものであり、血液が通過する部分の断面積、容器と不織布の素材は実施例 1 と同じであった。

2 1

2 2

表1

		X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
実施例1	濾材A	1.65	3.1	5.1	45	5.3
	濾材B	4.0	6.6	26.4	45	2.5
	濾材C	25	40	1000	45	2.5
比較例1	濾材A	1.65	3.1	5.1	45	5.3
	濾材B	4.0	6.6	26.4	45	2.5
	濾材C	25	40	1000	45	2.5
比較例2	濾材A	1.65	3.1	5.1	45	5.3
	濾材B	4.0	6.6	26.4	45	2.5
	濾材C	25	40	1000	45	2.5
比較例3 (A社フィルター)	濾材A	1.65	3.1	5.1	45	5.3
	濾材C1	13.8	17.2	237	45	1.7
	濾材C2	13.7	24.7	338	45	1.1
	濾材C3	31.5	32.4	1021	45	2.2

CPD加ヒト濃厚赤血球(A型の血液をプールして使用、保存は4℃で14日、白血球は12100/mm³、ヘマトクリット(Ht)は75%、血小板は15×10⁴/mm³であった。)を落差150cmで実施例1および比較例1、2の各フィルターにそれぞれ500ml流した。血液を流し終えた後、生理食塩水50mlでフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間は、血液を流し始めた時点より、生理食塩水を流し終えるまでの時間をストップウォッチにより測定し、白血

23

表2から、特開昭60-203267に開示されたフィルターに相当する比較例1、2、3に比べ実施例1では濾材Aに濾材Bと濾材Cを組み合わせた事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間(濾過時間)が大幅に短縮するにもかかわらず、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率は十分に高い性能を有している事が明らかである。すなわち、濃厚赤血球をフィルターで濾過する場合、特開昭60-203267に開示されたフィルターでは、濾過時間が全血に比べて大幅に延長してしまうにもかかわらず、本発明のフィルターを使用すると、濾過時間が大幅に短縮される事が判る。

(実施例2)

実施例2として、実施例1と同じ容器内に表3に示す組成の濾材A、B、Cを血液導入口から血液導出口に向かってC、B、Aの順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリエステルの不織布を用いた。

25

球除去率は白血球濃度をチュルク染色により計算板で測定した後、実験に使用した血液の白血球総量と比較して式{(1-(漏出白血球)/(総白血球))×100}から求め、血小板除去率は血小板濃度をプレッカー・クロンカイト法により測定した後、実験に使用した血液の血小板総量と比較して式{(1-(漏出血小板)/(総血小板))×100}から求め、赤血球回収率はヘマトクリットを測定する事により式{(漏出血Ht)/(漏出血液量)/(使用血Ht)/(使用血液量))×100}から求めた。結果を表2に示す。

表2

	濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
実施例1	21・03	99.3	90.2	95.3
比較例1	59・18	99.0	89.2	94.2
比較例2	75・14	98.4	87.3	94.7
比較例3	50・24	99.2	90.4	95.1

24

CPD加ヒト濃厚赤血球(A型の血液をプールして使用、保存は4℃で10日、白血球は12500/mm³、ヘマトクリット(Ht)は73%、血小板は18×10⁴/mm³であった。)を落差150cmで実施例2のフィルターに500ml流した。血液を流し終えた後、生理食塩水50mlでフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例1と同様に行なった。結果を表4に示した。

表3

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
濾材A	1.50	2.9	4.35	45	5.3
濾材B	6.2	7.5	46.5	45	2.0
濾材C	31	35	155	45	3.0

表4

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
21・07	99.5	91.2	93.8

26

表 4 から、実施例 2 では濾材 A、B、C を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

（実施例 3）

実施例 3 として、実施例 1 と同じ容器内に表 5 に示す組成の濾材 A、B、C を血液導入口から血液導出口に向かって C、B、A の順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリエステルの不織布を用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をプールして使用、保存は 4℃ で 1 日、白血球は $13200 / \text{mm}^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 71%、血小板は $24 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。）を落差 150 cm で実施例 3 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 50 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率

の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 6 に示した。

表 5

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm^2)	厚さ (mm)
濾材 A	1.8	3.8	6.84	45	5.3
濾材 B	5.3	8.0	42.4	45	2.0
濾材 C	17.2	31	533	45	3.0

表 6

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
19・11	100	94.5	94.7

表 6 から、実施例 3 では濾材 A、B、C を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

（実施例 4）

実施例 4 として、実施例 1 と同じ容器内に表 7

27

に示す組成の濾材 A、B、C1、C2 を血液導入口から血液導出口に向かって C2、C1、B、A の順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリエステルの不織布を用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をプールして使用、保存は 4℃ で 5 日、白血球は $11100 / \text{mm}^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 73%、血小板は $17 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。）を落差 150 cm で実施例 4 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 50 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 8 に示した。

表 7

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm^2)	厚さ (mm)
濾材 A	1.65	3.1	5.1	45	5.3
濾材 B	3.1	5.2	16.1	45	1.5
濾材 C1	15	21	315	45	1.5
濾材 C2	30	38	1140	45	2.0

29

28

表 8

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
22・23	99.1	87.2	94.0

表 8 から、実施例 4 では濾材 A、B、C1、C2 を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

（実施例 5）

実施例 5 として、実施例 1 と同じ容器内に表 9 に示す組成の濾材 A、B、C1、C2 を血液導入口から血液導出口に向かって C2、C1、B、A の順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリアミドの不織布を用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をプールして使用、保存は 4℃ で 21 日、白血球は $11400 / \text{mm}^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 70%、血小板は $14 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。）

30

を落差 150 cm で実施例 5 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 500 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 10 に示した。

表 9

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
濾材 A	1.57	3.0	4.71	45	5.3
濾材 B	6.0	7.2	43.2	45	1.5
濾材 C1	22	27	594	45	1.5
濾材 C2	47	55	2585	45	2.0

表 10

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
24・35	99.1	90.0	93.9

表 10 から、実施例 5 では濾材 A、B、C1、C2 を組み合わせたフィルターを使用する事によ

3 1

結果を表 12 に示した。

表 11

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
濾材 A	1.21	2.2	2.66	45	5.3
濾材 B	2.5	3.4	8.5	45	1.5
濾材 C1	7.0	12	84	45	1.5
濾材 C2	35	40.2	1407	45	3.0

表 12

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
20・10	99.1	87.4	92.2

表 12 から、実施例 6 では濾材 A、B、C1、C2 を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

3 3

り、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

(実施例 6)

実施例 6 として、実施例 1 と同じ容器内に表 11 に示す組成の濾材 A、B、C1、C2 を血液導入口から血液導出口に向かって C2、C1、B、A の順に積層したものを用いた。濾材 A、B には、ポリエステルの不織布を用い、濾材 C1、C2 にはポリプロピレンの不織布を用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をブールして使用、保存は 4℃ で 4 日、白血球は $12300/mm^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 71%、血小板は $23 \times 10^4/mm^3$ であった。）を落差 150 cm で実施例 6 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 500 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。

3 2

(実施例 7)

実施例 7 として、実施例 1 と同じ容器内に表 13 に示す組成の濾材 A、B1、B2、C1、C2 を血液導入口から血液導出口に向かって C2、C1、B2、B1、A の順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリエステルの不織布を用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をブールして使用、保存は 4℃ で 18 日、白血球は $10900/mm^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 69%、血小板は $15 \times 10^4/mm^3$ であった。）を落差 150 cm で実施例 7 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 500 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 14 に示した。

3 4

表13

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
濾材A	1.3	2.7	3.51	45	5.3
濾材B1	2.5	3.8	9.5	45	1
濾材B2	6.9	7.2	49.7	45	1
濾材C1	16.8	20.3	341	45	1.5
濾材C2	38.6	46.3	1787	45	1.5

表14

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
19・22	100	97.2	94.1

表14から、実施例7では濾材A、B1、B2、C1、C2を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

35

表15

	X (μm)	Y (μm)	XY	血液通過面積 (cm ²)	厚さ (mm)
濾材A1	0.5	1.6	0.8	45	2.0
濾材A2	1.9	3.5	6.65	45	3.3
濾材B	6.2	7.5	46.5	45	2.0
濾材C	31	35	155	45	3.0

表16

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
20・51	100	100	94.1

表16から、実施例8では濾材A1、A2、B、Cを組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

(実施例9)

実施例1と同じ濾材A、B、Cを血液導入口か

(実施例8)

実施例8として、実施例1と同じ容器内に表15に示す組成の濾材A1、A2、B、Cを血液導入口から血液導出口に向かってC、B、A2、A1の順に積層したものを用いた。濾材は、全てポリエステルの不織布を用いた。

CPD加ヒト濃厚赤血球（A型の血液をプールして使用、保存は4℃で1日、白血球は13200/mm³、ヘマトクリット(Ht)は71%、血小板は24×10⁴/mm³であった。)を落差150cmで実施例8のフィルターに500ml流した。血液を流し終えた後、生理食塩水50mlでフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例1と同様に行なった。結果を表16に示した。

36

ら血液導出口に向かってC、B、C、Aの順に積層したものを用いた。すなわち、実施例1のフィルターの濾材BとAの間に濾材Cを追加したフィルターを作成し、これを用いた。

CPD加ヒト濃厚赤血球（A型の血液をプールして使用、保存は4℃で14日、白血球は12000/mm³、ヘマトクリット(Ht)は73%、血小板は16×10⁴/mm³であった。)を落差150cmで実施例9のフィルターに500ml流した。血液を流し終えた後、生理食塩水50mlでフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例1と同様に行なった。結果を表17に示した。

表17

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
21・17	99.2	90.5	94.2

37

38

表 18

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
21・23	99.7	91.4	94.4

表 18 から、実施例 1 のフィルターの血液導出口側に、濾材 A よりも X Y の大きい濾材 B を入れても実質的にほとんど影響が無い事が判る。

(実施例 11)

実施例 11 として、実施例 1 と同じフィルターおよび、ポリエステル網の入ったドリップチェンバー（濾過面積 9 cm^2 ）を使用した。血液の上流側にドリップチェンバーを配置し、下流側に実施例 1 のフィルターを設置した。ドリップチェンバー内のポリエステル網の平均繊維直径は $100\text{ }\mu\text{m}$ 、平均繊維間間隔は $140\text{ }\mu\text{m}$ 、XY は 14000 であった。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をプールして使用、保存は 4°C で 21 日、白血球は $10400/\text{mm}^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 71% 、血小板は $12 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。）

40

39

表 17 から、実施例 1 のフィルターの濾材 A、B 間に、これらよりも XY の大きい濾材 C を入れても実質的にほとんど影響が無い事が判る。

(実施例 10)

実施例 1 と同じ濾材 A、B、C を血液導入口から血液導出口に向かって C、B、A、B の順に積層したものを用いた。すなわち、実施例 1 のフィルターの濾材の一番出口側に濾材 B を追加したフィルターを作成し、これを用いた。

CPD 加ヒト濃厚赤血球（A 型の血液をプールして使用、保存は 4°C で 14 日、白血球は $12200/\text{mm}^3$ 、ヘマトクリット（Ht）は 72% 、血小板は $17 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。）を落差 150 cm で実施例 10 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 50 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 18 に示した。

を落差 150 cm で実施例 11 のフィルターに 500 ml 流した。血液を流し終えた後、生理食塩水 50 ml でフィルター内の赤血球を洗浄した。濾過時間、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率の測定および計算は実施例 1 と同様に行なった。結果を表 19 に示した。

表 19

濾過時間 (分・秒)	白血球除去率 (%)	血小板除去率 (%)	赤血球回収率 (%)
23・17	99.2	90.1	92.1

表 19 から、実施例 11 では濾材 A、B、C（D、E）を組み合わせたフィルターを使用する事により、濃厚赤血球を処理する為に要する時間（濾過時間）が非常に短く、白血球除去率、血小板除去率、赤血球回収率共に良好である事が判る。

(発明の効果)

本発明の白血球捕捉フィルターを用いる事により、血液、特に濃厚赤血球から白血球および微小

凝集物を選択的に除去するに当り、濃厚赤血球の保存状態、微小凝集物の発生状況によらず、短時間のうちに濃厚赤血球を処理できる様になった。更に本発明の白血球捕捉フィルターは、フィルターによる圧力損失が小さい為、重力だけを利用しての血液濾過が可能であり、ポンプの様な装置が不要であり、また、1人で多数の検体を処理する事ができる。従来重力濾過法で濃厚赤血球を処理するのに長時間を要していたり、早く終わるものもあれば、時間のかかるものもあるという様な不便さを一気に解消するのが本発明である。

4. 図面の簡単な説明

図は、本発明白血球捕捉フィルターの構成の 1 例を示す断面模式図である。

1. 容器
2. 血液導入口
3. 血液導出口
4. 濾材 A
5. 濾材 B

41

—447—

42

6. 遮材 C

7、8. 遮材 A、B の端部

代理人 弁理士 佐々木 俊哲

4 3

